

BEST AVAILABLE COPY

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 764 647 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
26.03.1997 Patentblatt 1997/13

(51) Int. Cl.⁶: C07D 473/00, C07D 473/06,
C07D 473/08, A61K 31/52

(21) Anmeldenummer: 96114577.8

(22) Anmeldetag: 12.09.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priorität: 25.09.1995 DE 19535504

(71) Anmelder: BAYER AG
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:
• Connell, Richard, Dr.
Trumbull, CT 06611 (US)
• Goldmann, Siegfried, Dr.
42327 Wuppertal (DE)

• Müller, Ulrich, Dr.
42111 Wuppertal (DE)
• Lohmer, Stefan, Dr.
20132 Milano (IT)
• Bischoff, Hilmar, Dr.
42113 Wuppertal (DE)
• Denzer, Dirk, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
• Grützmann, Rudi, Dr.
42657 Solingen (DE)
• Wohlfel, Stefan, Dr.
40721 Hilden (DE)

(54) Substituierte Xanthine

(57) Substituierte Xanthine werden hergestellt durch Umsetzung der geeigneten unsubstituierten Xanthine mit Halogenmethylphenylsäuren und anschließende Reaktion der Carbonester bzw. -säuren mit Phenylglycinolamin. Die substituierten Xanthine eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in antiatherosklerotischen Arzneimitteln.

EP 0 764 647 A1

durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_a-NR^9R^{10}$ substituiert sind, worin

- 5 a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 10 R⁹ und R¹⁰: gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 15 D und E: gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,
- 20 R¹: für Wasserstoff oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocycus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, oder
- 25 für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocycus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Phenyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ substituiert sind, worin
- 30 R¹¹ und R¹²: die oben angegebene Bedeutung von R⁹ und R¹⁰ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- 35 L: für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,
- 40 R²: für Mercapto, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel
- $$\begin{array}{c} R^{14} \\ | \\ -NR^{13}-CH-R^{15} \end{array}$$
- 45 steht,
worin
- 50 R¹³: Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 55 R¹⁴: Wasserstoff, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocycus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
- R¹⁵: Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,
- und deren Salze.
Die erfindungsgemäßen substituierten Xanthine können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch

EP 0 764 647 A1

- a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- D und E gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen,
- R¹ für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Pyridyl oder Thienyl substituiert sind, oder für Phenyl, Pyridyl, Furyl oder Thienyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² substituiert sind, worin
- R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁹ und R¹⁰ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
- L für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,
- R² für Mercapto, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel
- $$\begin{array}{c}
 R^{14} \\
 | \\
 -NR^{13}-CH- \\
 | \\
 R^{15}
 \end{array}$$
- steht,
worin
- R¹³ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R¹⁴ Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl, Furyl oder Thienyl bedeutet,
- R¹⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,
- und deren Salze.
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher
- A für einen Rest der Formel

EP 0 764 647 A1

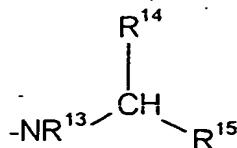
L

für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

R²

für Mercapto, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel

5



steht,
15
worin

R¹³

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R¹⁴

Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder Thienyl bedeutet,

R¹⁵

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

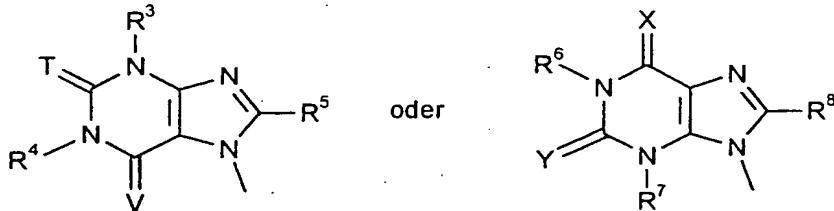
25 und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

A

für einen Rest der Formel

30



40
steht,
worin

R³, R⁴, R⁶ und R⁷

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

45

T, V, X und Y

gleich oder verschieden sind und
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

R⁵ und R⁸

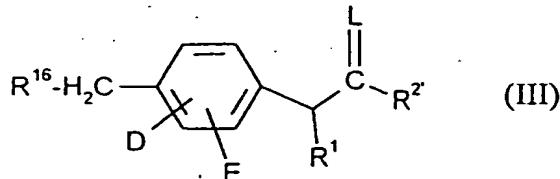
gleich oder verschieden sind und

50

Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,
oder

55

Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy oder durch



10 in welcher

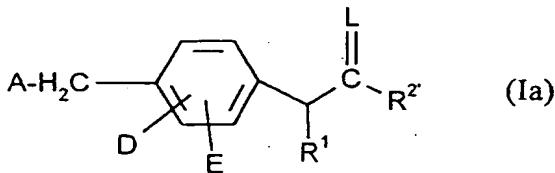
D, E, L und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

R¹⁶ für Hydroxy oder Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

15 und

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

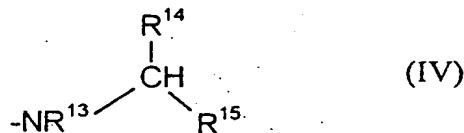
20 in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit von Basen und/oder Hilfsmitteln in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



30 in welcher

A, D, E, L, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

35 überführt und diese gegebenenfalls (R² = OH) verseift,
oder gegebenenfalls diese Säuren mit Glycinolen und Glycinolderivaten der allgemeinen Formel (IV)



45 in welcher

R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen und/oder Hilfsmitteln umsetzt.

50 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

Die erfindungsgemäßen Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verseifung der Carbonsäureester erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt.

Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel.

Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Verseifung kann auch mit Säuren wie beispielsweise Trifluoressigsäure, Essigsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, Schwefelsäure oder Perchlorsäure, bevorzugt mit Trifluoressigsäure erfolgen.

Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 Mol bezogen auf 1 Mol des Esters eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

Als Lösemittel für die Umsetzung mit Glycinolen eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Aceton oder Dimethylformamid.

Als Basen können hier im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morphin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat und Triethylamin.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der entsprechenden Carbonsäure eingesetzt.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von + 20°C bis + 110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung mit Phenylglycinolen kann gegebenenfalls auch über die aktivierte Stufe der Säurehalogenide, die aus den entsprechenden Säuren durch Umsetzung mit Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortribromid oder Oxalychlorid hergestellt werden können, verlaufen.

Die oben aufgeführten Basen können gegebenenfalls auch als säurebindende Hilfsmittel eingesetzt werden.

Als Hilfsmittel eignen sich ebenso Dehydratisierungsreagenzien. Dazu gehören beispielsweise Carbodiimide wie Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanephosphonsäureanhydrid oder Iso-butylchloroformat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphoniumhexa-fluorophosphat oder Phosphorsäurediphenyl-esteramid oder Methan-sulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid.

Die säurebindenden Mittel und Dehydratisierungsreagenzien werden im allgemeinen in einer Menge von 0,5 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol der entsprechenden Carbonsäuren, eingesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (IV) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

(Lösungsmittelkontrolle ohne Substanz) um 50% inhibiert ist.

Tabelle 1:

Bsp.-Nr.	ApoB IC ₅₀ [nM]
112	4.0
113	58.0
114	39.0
115	240.0
117	3.0
118	7.0
119	11.0
120	28.0
121	36.0
122	48.0
123	8.0
126	41.0
129	34.0
130	25.0
131	135.0
132	743.0
133	5.0
136	23.0
137	124.0
138	403.0
139	90.0
140	10.0
143	11.0
146	6.0
149	9.0
151	34.0
152	169.0
154	3.0
155	2.0
156	25.0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Bsp.-Nr.	ApoB IC ₅₀ [nM]
197	43.0
198	5.0
199	5.0
200	24.0
201	11.0
202	9.0
203	63.0
204	16.0
207	40.0
211	9.0
212	8.0
215	3.0
216	34.0
217	11.0
218	8.0
219	5.0
220	16.0
223	4.0
224	4.0
225	4.0
226	11.0
227	40.0

2. Bestimmung der VLDL-Sekretion in vivo am Hamster

Der Effekt der Testsubstanzen auf die VLDL-Sekretion in vivo wird am Hamster untersucht. Hierzu werden Goldhamster nach Prämedikation mit Atropin (83 mg/kg s.c.) mit Ketavet (83 mg/kg s.c.) und Nembutal (50 mg/kg i.p.) narkotisiert. Wenn die Tiere reflexfrei geworden sind, wird die V. jugularis freipräpariert und kanüliert. Anschließend werden 0,25 ml/kg einer 20%igen Lösung von Triton WR-1339 in physiologischer Kochsalzlösung appliziert. Dieses Detergens hemmt die Lipoproteinlipase und führt so zu einem Anstieg des Triglyceridspiegels aufgrund eines ausbleibenden Katabolismus von sezernierten VLDL-Partikeln. Dieser Triglyceridanstieg kann als Maß für die VLDL-Sekretionsrate herangezogen werden. Den Tieren wird vor sowie ein und zwei Stunden nach Applikation des Detergents durch Punktation des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen. Das Blut wird zwei Stunden bei Raumtemperatur, anschließend über Nacht bei 4°C inkubiert, um die Gerinnung vollständig abzuschließen. Danach wird 5 Minuten bei 10.000 g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird die Triglyceridkonzentration mit Hilfe eines modifizierten kommerziell erhältlichen Enzymtests bestimmt (Merckotest® Triglyceride Nr. 14354). 100 µl Serum werden mit 100 µl Testreagenz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 492 nm in einem automatischen Platten-Lesegerät bestimmt (SLT-Spectra). Serumproben mit einer zu hohen Triglyceridkonzentration werden mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Die in den Proben enthaltene Triglyceridkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt. Testsubstanzen werden in

Tabelle 3

Bsp.-Nr.	Absorption ED ₅₀ oder % Inhibition (mg/kg p.o.)
112	3 mg/kg
114	< 2 mg/kg
117	3 mg/kg
123	2 mg/kg
129	20 mg/kg
130	5 mg/kg
133	2 mg/kg
136	2 mg/kg
140	> 3 mg/kg
143	> 3 mg/kg
146	> 3 mg/kg
149	> 3 mg/kg
151	6 mg/kg
154	< 2 mg/kg
157	> 2 mg/kg
160	3 mg/kg
167	> 2 mg/kg
169	2 mg/kg
174	< 2 mg/kg
178	3 mg/kg
179	> 3 mg/kg
182	2 mg/kg
191	>> 3 mg/kg
197	3 mg/kg
201	> 3 mg/kg
227	> 6 mg/kg

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

50 Substanzen, die zu einem Zeitpunkt den postprandialen Serumtriglyceridanstieg, verglichen mit dem der unbehandelten Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0,05$) um mindestens 30 % vermindern, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

4. Hemmung der VLDL-Sekretion in vivo (Ratte)

55

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die VLDL-Sekretion wird ebenfalls an der Ratte untersucht. Dazu wird Ratten 500 mg/kg Körpergewicht (2,5 ml/kg) Triton WR-1339, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, intravenös in die Schwanzvene appliziert. Triton WR-1339 inhibiert die Lipoproteinlipase und führt somit durch Hemmung des VLDL-Katabolismus zu einem Anstieg des Triglycerid- und Cholesterinspiegels. Diese Anstiege können als Maß für die VLDL-

mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

10 Verwendete Abkürzungen:

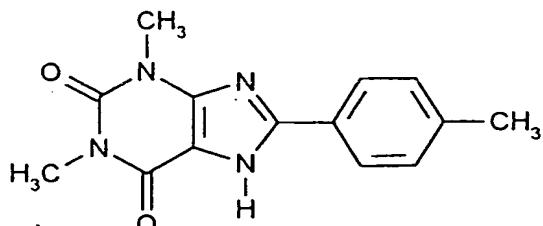
Ac	= Acetyl
bs	= broad singlet
Bn	= Benzyl
15 Bz	= Benzoyl
Cl	= Chemische Ionisation
cDec	= cyclo Decyl
cDodec	= cyclo Dodecyl
cHept	= cyclo Heptyl
20 cHex	= cyclo Hexyl
cNon	= cyclo Nonyl
cOct	= cyclo Octyl
cPent	= cyclo Pentyl
cPr	= cyclo Propyl
25 cUndec	= cyclo Undecyl
d	= doublet
DCC	= Dicyclohexylcarbodiimid
DCCI	= N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid
dd	= doublet doublets
30 DDQ	= 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
dia	= Diastereomer
DMAP	= 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin
DMF	= N,N-Dimethylformamid
DMSO	= Dimethylsulfoxid
35 EI	= Elektronenstoß-Ionisation
ent	= Enantiomer
Et	= Ethyl
FAB	= Fast Atom Bombardment
HOBT	= 1-Hydroxy-1H-benzotriazol
40 Hz	= Hertz
iBu	= iso Butyl
iPr	= iso Propyl
m	= multiplet
Me	= Methyl
45 Mes	= Mesyl
NBS	= Bromsuccinimid
nBu	= normales Benzyl
nPr	= normales Propyl
Ph	= Phenyl
50 PPA	= Polyphosphorsäure
pTol	= para Toly
pTos	= para Tosyl
rac	= Racemat
RT	= Raumtemperatur
55 s	= singlet
sBu	= sekundär Butyl
tBu	= tertiär Butyl
t	= triplet
TFA	= Trifluoressigsäure

Beispiel I (Methode A)

1,3-Dimethyl-8-(4-methyl)phenyl-xanthin

5

10



15

8.5 g (50 mmol) 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil Hydrat wurden unter Rückfluß in Ethanol (180 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 6.0 g (50 mmol) p-Tolylaldehyd sowie 4.5 g Essigsäure in Ethanol (50 ml) gegeben. Es wurde für 1 Std unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und abgesaugt. Die Kristalle wurden mit

20 Diethylether nachgewaschen.

Die so erhaltenen Kristalle wurden vorgelegt und mit 36.6 g (210 mmol) Azodicarbonsäurediethylester versetzt. Es wurde 5 Min. auf 90°C erwärmt, wobei ein Feststoff ausfiel. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethanol (100 ml) verdünnt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und i. Vak. getrocknet.

25 Ausbeute 10.9 g (81%);

R_f = 0.56 (Dichlormethan : Methanol, 20 : 1);

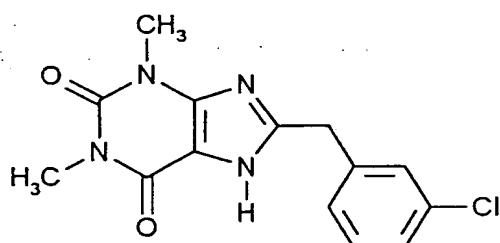
Fp = >240 °C;

Masse (berechnet) für C₁₄H₁₄N₄O₂ = 270.30, Massenspektrum (EI, rel. Intensität) 270 (100%);30 ¹H NMR (200 MHz, Pyridin-D₅) δ 8.29 (d, J = 8.62 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 7.89 Hz, 2 H), 4.98 (bs, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).Beispiel II (Methode B)

1,3-Dimethyl-8-[1-(3-chlorophenyl)methyl]xanthin

35

40



45

11.94 g (70 mmol) 3-Chlorphenylessigsäure wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit einem Tropfen DMF versetzt und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung gab man langsam 8.74 g (73.5 mmol) Thionylchlorid und rührte bis zum Ende der Gasentwicklung (ca. 1 h), wobei man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen ließ.

11.91 g (70 mmol) 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil Hydrat wurden in 1M NaOH (150 ml) und Wasser (350 ml) vorgelegt und auf 45°C erwärmt bis eine homogene Lösung entstand. Man kühlte diese Lösung auf Raumtemperatur ab und gab die Säurechloridlösung (s.o.) unter kräftigem Rühren hinzu. Es wurden noch weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

55 Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Dieser Feststoff wurde in Methanol (400 ml) suspendiert und mit 4 M NaOH (400 ml) 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur säuerte man die Lösung mit konz. HCl auf pH 3 an, wobei das gewünschte Produkt ausfiel. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Methanol gewaschen und im Umlufttrockenschrank getrocknet.

5

10

15

20

25

30

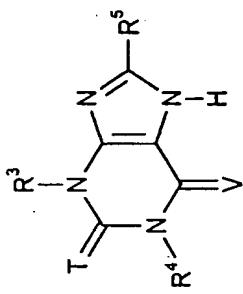
35

40

45

50

55

Tabelle I:

Bsp.-Nr.	R ⁴	R ³	R ⁵	T	V	R _f *	F (°C)	CH ₃ -Thode	Massen- spektrum	Ausbeute (% d.Th.)
IV	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0	0	0.57 (L)	>240	C	*194 (100%)	50
V	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	0	0	0.56 (K)	>240	C	*208 (100%)	46
VI	CH ₃	CH ₃	cPro	0	0	0.35 (K)	>240	A	*220 (100%)	47
VII	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ cllex	0	0	0.64 (L)	238	B	*276 (40%) 194 (100%)	72
VIII	CH ₃	CH ₃		0	0	0.80 (L)	>240	B	276 (100%)	47
IX	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0	0	0.67 (K)	>240	A	*270 (100%)	82
X	CH ₃	CH ₃		0	0	0.86 (L)	>240	A	*270 (100%)	79
XI	CH ₃	CH ₃		0	0	0.80 (L)	>240	A	*284 (100%)	69

Bsp.-Nr.	R ⁴	R ³	R ⁵	T	V	R _f *	F (°C)	CH ₃ -Iode	Massen- spektrum	Ausbeute (% d.Th.)
XXII	CH ₃	CH ₃		0	0		>240	A		88
XXIII	CH ₃	CH ₃	H ₃ C-	0	0	0.30 (K)	>240	A	276 (100%)	78
XXIV	CH ₃	CH ₃		0	0	0.38 (K)	>240	A	276 (100%)	75
XXV	CH ₃	CH ₃		0	0	0.54 (K)	>240	A	341 (100%)	83
XXVI	CH ₃	CH ₃		0	0	0.69 (K)	>240	A	283 (100%)	70
XXVII	CH ₃	CH ₃		0	0	0.68 (L)	>240	B	*284 (100%)	68
XXVIII	CH ₃	CH ₃		0	0	0.68 (L)	>240	B	*284 (100%)	64
XXIX	CH ₃	CH ₃		0	0	0.28 (K)	>240	B	*284 (100%)	64
XXX	CH ₃	CH ₃		0	0	0.78 (L)	>240	B	*346 (100%)	47

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

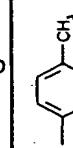
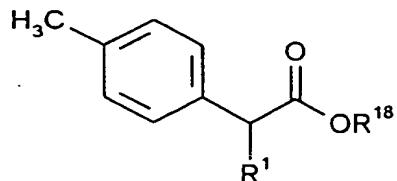
Bsp.-Nr.	R ⁴	R ³	R ⁵	T	V	R _f *	F (°C)	CH ₃ -Thode	Massen- spektrum	Ausbeute (% d.Th.)
XLI	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S	0	0.30 (K)	>240	C	*210 (100%)	51
XLII	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	S	0	0.62 (K)	>240	C	*224 (100%)	78
XLIII	CH ₃	CH ₃		S	0	0.79 (K)	>240	A	*278 (100%)	51
XLIV	CH ₃	CH ₃								
XLV	CH ₃	CH ₃			S	0	0.80 (K)	>240	A	*286 (100%)
										59

Tabelle II:



Bsp.-Nr.	R¹	R¹⁸	R _f *
XLIII	(R&S) iPr	CH ₃	0.86 (S)
IL	(R&S) iBu	tBu	0.84 (R)
L	(R&S) cPent	CH ₃	0.59 (C)
LI	(R&S) cHex	CH ₃	0.38 (B)
LII	(R&S) cHex	tBu	0.71 (P)
LIII	(R&S) cHept	CH ₃	0.57 (P)
LIV	(R&S) cHept	tBu	0.32 (P)

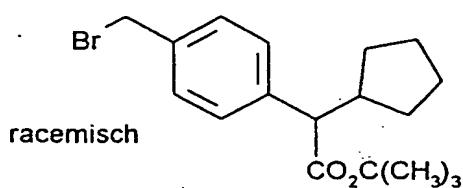
25

Beispiel LV

30

2-(4-Brommethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-essigsäure-tert.butylester

35



40

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

45

Ausbeute 9.3 g (88%);

R_f = 0.48 (Dichlormethan : Methanol, 20 : 1);

Masse (berechnet) für $C_{32}H_{38}N_4O_4$ = 542.68; Massenspektrum (Cl (NH₃), rel. Intensität) 560 (25%, M+NH₄), 543 (100%);

5 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, 2 H), 7.28-7.20 (m, 4 H), 6.95 (d, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.10 (d, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 1.70-1.20 (m, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 0.95 (m, 1 H).

Die in den Tabellen 1, 2 und 3 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 hergestellt:

10

15

20

25

30

35

40

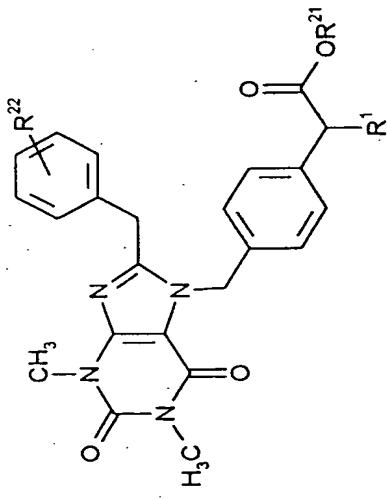
45

50

55

Bsp.-Nr.	R ¹	R ⁵	R ²⁰	R _f * (°C)	F (°C)	Massen- spektrum	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- verbindung
10	(R&S)cPent		tBu	0.11 (T)			84	VII
11	(R&S)cPent		tBu	0.31 (J)	105	543 (60%) 57 (100%)	60	IX
12	(R&S)cPent		tBu	0.37 (J)	98	543 (100%)	64	X
13	(R&S)cPent		tBu	0.39 (J)	88 (Schaum)	557 (100%)	66	XI
14	(R&S)cPent		CH ₃	0.46 (J)	104 (Schaum)	563 (100%)	52	XII
15	(R&S)cPent		tBu	0.24 (J)	90 (Schaum)	563 (80%) 57 (100%)	40	XIII
16	(R&S)cPent		tBu	0.26 (J)	----	597 (80%) 57 (100%)	53	XIV
17	(R&S)cPent		tBu	0.36 (J)	96 (Schaum)	*559 (100%)	51	XV
18	(R&S)cPent		tBu	0.06 (J)	(Schaum)	571 (80%) 298 (100%)	36	XVI
19	(R&S)cPent		tBu	0.3 (J)	84 (Schaum)	600 (100%) 599 (100%)	61	XVII

Tabelle 2:



Bsp.-Nr.	R ¹	R ²¹	R ²²	R _f *	F (°C)	Massen- spektrum	Ausheute (% d.Th.)	Ausgangs- verbindung
29	(R&S) cPen	tBu	H	0.26 (J)	136	543 (60%) 57 (100%)	68	
30	(R&S) cHex	CH ₃	H	0.21 (J)	131	515 (100%)	80	
31	(R&S) cHept	tBu	H	0.76 (K)	82	571 (100%)	86	
32	(R&S) Phenyl	CH ₃	H	0.23 (J)	92	509 (100%)	44	
33	(R&S) cPen	tBu	2-CH ₃	0.29 (J)	148	557 (100%)	55	XXXVII
34	(R&S) cPen	tBu	3-CH ₃	0.40 (J)	65 (Schaum)	557 (60%) 57 (100%)	51	XXXVIII
35	(R&S) cPen	tBu	4-CH ₃	0.17 (J)	165	557 (100%)	56	XXXIX
36	(R&S) cPen	tBu	4-Phenyl	0.35 (J)	90 (Schaum)	619 (60%) 57 (100%)	58	XXX
37	(R&S) cPen	tBu	2-Cl	0.26 (J)	156	577 (40%) 57 (100%)	61	XXXI
38	(R&S) cPen	tBu	3-Cl	0.21 (J)	135	577 (100%)	40	II

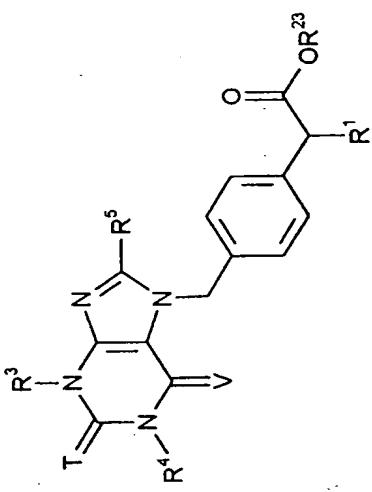
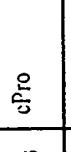
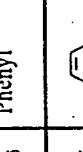


Tabelle 3:

Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ²³	T	V	R _t [*]	F (°C)	Massen- spektrum	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- verbindung
43 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H		tBu	0	0	0.28 (J)	01	481 (100%) 57 (90%)	76	III
44 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃		tBu	0	0	0.22 (J)	167	495 (50%) 57 (100%)	66	XXXVII
45 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		tBu	0	0	0.34 (J)	121-24	509 (100%) 57 (80%)	69	XXXVIII
46 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cPr ₂ O		CH ₃	0	0	0.40 (J)	128	479 (80%) 55 (100%)	49	XXXIX
47 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Phenyl		CH ₃	0	0	0.26 (J)	515 (100%) (Schäum)	57		
48 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		- 	CH ₃	0	0	0.40 (J)	58 (Schäum)	529 (100%)	46	XL
49 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			CH ₃	0	0	0.58 (J)	166	521 (85%) 55 (100%)	65	XL1
50 (R&S) cPenl	CH ₃	tBu	H		tBu	0	0	0.64 (J)	---	495 (60%) 57 (100%)	69	

Beispiel 55

5

10

15

20

Man löst 5.26 g (9.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41 in 50 ml CH_2Cl_2 und kühlt die Lösung auf -78°C ab. Dazu tropft man 45.9 ml (45.9 mmol; 1 molar in CH_2Cl_2) Bortribromid langsam dazu. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Man kühlt dieses anschließend mit einem Eisbad wieder auf 0°C ab und versetzt mit 50 ml Methanol. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösemittel wird abrotiert, der Rückstand wird in CH_2Cl_2 und Wasser aufgenommen und extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, dabei fallen Kristalle aus, die mit Zugabe von wenig Methanol wieder in Lösung gehen. Das Natriumsulfat wird abgesaugt, die Mutterlauge wird einrotiert. Der Rückstand (Kristalle) wird in CH_2Cl_2 verrührt und abgesaugt.

Ausbeute (36 %)

R_f = 0,27 (Dichlormethan:Methanol, 20:1)

Fp = 160°C

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 55 werden die in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

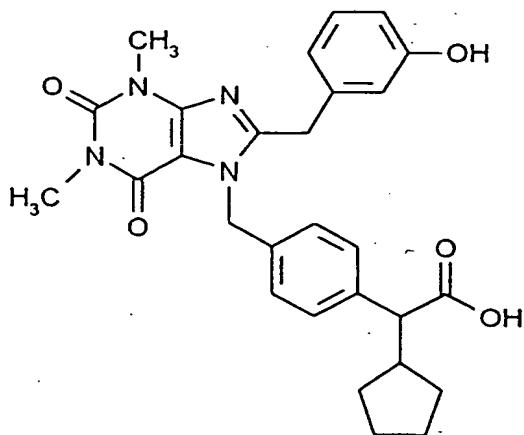
35

40

45

50

55



EP 0 764 647 A1

R_f = 0.23 (Dichlormethan : Methanol, 20 : 1);

Masse (berechnet) für $C_{28}H_{30}N_4O_4$ = 486.58, Massenspektrum (FAB, rel. Intensität) 487 (100%);

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J = 8.19 Hz, 2 H), 7.28-7.23 (m, 4 H), 6.98 (d, J = 8.18 Hz, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.23 (d, J = 11.08 Hz, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 1.70-1.20 (m, 6 H), 0.97 (m, 1 H).

5 Die in den Tabellen 5, 6 und 7 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 58 her-
gestellt:

10

15

20

25

30

35

40

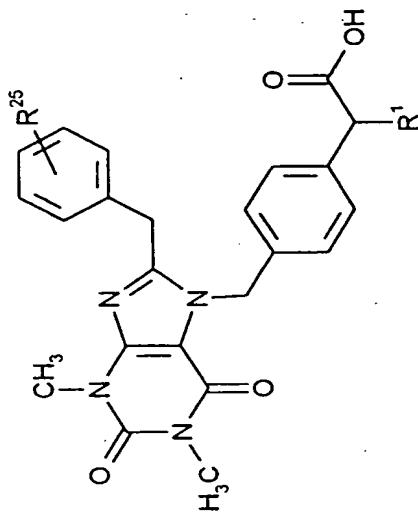
45

50

55

Bsp.-Nr.	R ¹	R ⁵	R _f *	F (°C)	Massen- spektrum	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- verbindung
67	(R&S)cPent		0.39 (J)			100	10
68	(R&S)cPent		0.28 (K)	185	487 (100%)	100	11
69	(R&S)cPent		0.24 (K)	155	487 (100%)	84	12
70	(R&S)cPent		0.35 (K)	165	501 (100%)	96	13
71	(R&S)cPent		0.36 (K)	218	549 (100%)	56	14
72	(R&S)cPent		0.33 (K)	130 (Schaum)	507 (100%)	67	15
73	(R&S)cPent		0.31 (K)	132	541 (80%) 149 (100%)	85	16
74	(R&S)cPent		0.35 (K)	122 (Schaum)	503 (100%)	88	17
75	(R&S)cPent		0.29 (K)	>245	*516 (70%) 307 (100%)	88	18
76	(R&S)cPent		0.46 (K)	(Schaum)	544 (100%)	100	19

Tabelle 6:



Bsp.-Nr.	R ¹	R ²⁵	R _f *	F (°C)	Massen- spektrum	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- verbindung
86	(R&S) cPent	H	0.44 (K)	97	487 (100%)	90	29
87	(R&S) cHex	H	0.29 (K)	117	501 (100%)	55	30
88	(R&S) cHep1	H	0.41 (K)	214	*514 (100%)	60	31
89	(R&S)Ph	H	0.22 (K)	130	495 (100%)	42	32
90	(R&S) cPent	2-CH ₃	0.42 (K)	192	501 (100%)	94	33
91	(R&S) cPent	3-CH ₃	0.24 (K)	196	501 (100%)	91	34
92	(R&S) cPent	4-CH ₃	0.27 (K)	222	501 (100%)	97	35
93	(R&S) cPent	4-Ph	0.31 (K)	215	563 (100%)	100	36
94	(R&S) cPent	2-Cl	0.34 (K)	155	521 (100%)	100	37
95	(R&S) cPent	3-Cl	0.25 (K)	194	521 (100%)	68	38
96	(R&S) cPent	4-F	0.25 (K)	213	505 (100%)	94	39

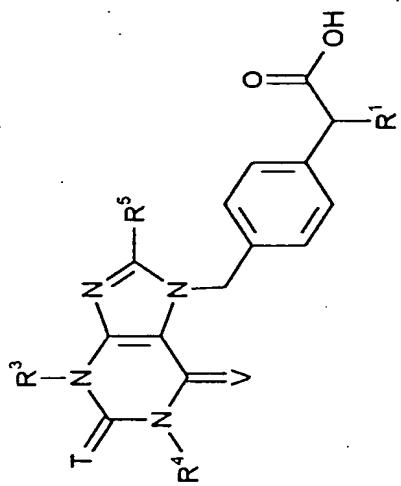


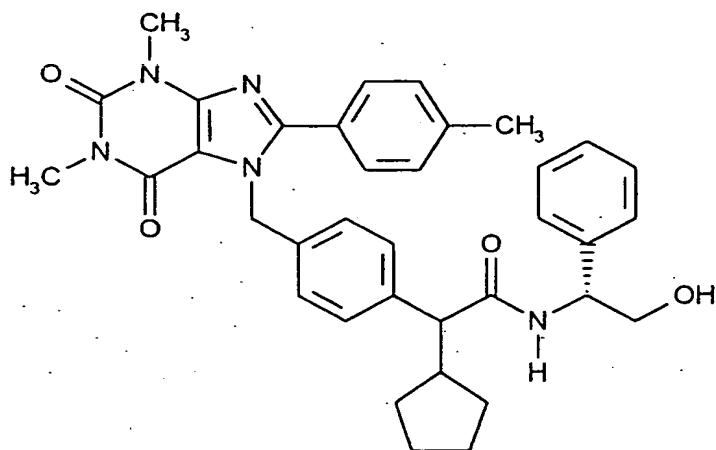
Tabelle 7:

Beispiel 112

N-[2-(R)-Phenyl-1-hydroxyethan]-2-(R&S)-cyclopentyl-[4-(1,3-dimethyl)-2,6-dioxo-8-(4-methyl)phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-ylmethyl]essigsäureamid

5

10



15

20

25 6.1 g (12.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 58, (R)-Phenylglycinol (1.71 g, 12.5 mmol), 1-Hydroxy-1-benzotriazol (1.86 g, 13.8 mmol), N⁺-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (2.76 g, 14.4 mmol) und Triethylamin (2.53 g, 25 mmol) werden nacheinander in CH₂Cl₂ (60 ml) gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es werden nochmal 15 ml CH₂Cl₂ zugegeben und mit wäßriger NH₄Cl- und NaHCO₃-Lösung sowie mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

30 Ausbeute 6.59 g (87%);
Fp 87 °C (Schaum);

R_f = 0.32 (Dichlormethan : Methanol, 20 : 1);
Masse (berechnet) für C₃₆H₃₉N₅O₄ = 605.75, Massenspektrum (FAB, rel. Intensität) 606 (100%), 105 (95%);

35 Die in Tabellen 8, 9 und 10 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 112 hergestellt. Entweder fallen die Verbindungen direkt als reine Diastereomere an, oder sie werden ausgehend vom Racemat nach üblichen Methoden säulenchromatographisch getrennt.

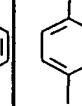
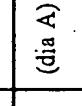
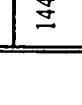
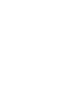
40

45

50

55

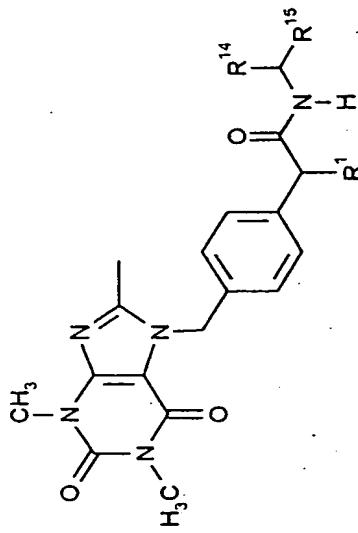
Bsp.-Nr.	R ¹	R ⁵	R _f [*]	T (°C)	Massen- spektrum	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- verbindung
121	(R&S) cPent	cPro	0.36 (K)	110 (Schaum)	556 (80%) 105 (100%)	73	63
122	(R&S) cPent	cPent	0.33 (K)	194	584 (100%)	65	64
123	(R&S) cPent	-CH ₂ cHex	0.31 (K)	117 (Schaum)	612 (100%)	69	65
124	(dia A) cPent	-CH ₂ cHex	0.46 (K)	173	C, HN Pent	123	
125	(dia B) cPent	-CH ₂ cHex	0.46 (K)	90 (Schaum)	612 (100 %)	123	
126	(R&S)cPent		0.35 (K)	112 (Schaum)	612 (100%)	81	66
127	(dia A)cPent		0.16 (K)	183	612 (50 %) 227 (100 %)		126
128	(dia B)cPent		0.16 (K)	82 (Schaum)	612 (40 %) 105 (100 %)		126
129	(R&S)cPent		0.50 (L)			98	67
130	(dia A) cPent		0.50 (L)		592 (100%)		129
131	(dia B) cPent		0.50 (L)		592 (100%)		129
132	(R&S)cPent		0.31 (K)	128 (Schaum)	606 (100%)	79	68

Bsp.-Nr.	R ¹	R ⁵	R _f * (K)	F (°C)	Massen- spektrum (Schaum)	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- verbindung
143	(R&S) cPent		0.34 (K)	130 (Schaum)	660 (100%) 171 (100 %)	69	73
144	(dia A) cPent		0.47 (K)	245	660 (50 %) 171 (100 %)	143	
145	(dia B) cPent		0.45 (K)	212	C ₆ H ₅ N Anal.	143	
146	(R&S) cPent		0.20 (K)	126 (Schaum)	622 (100%)	84	
147	(dia A) cPent		0.43 (K)	01	622 (35%) 105 (100 %)	74	
148	(dia B) cPent		0.45 (K)	201	C ₆ H ₅ N Anal.	146	
149	(R&S) cPent		0.25 (K)	140 (Schaum)	635 (100%)	13	75
150	(R&S) cPent		0.24 (K)	128 (Schaum)	663 (100%)	72	76
151	(R&S) cPent		0.28 (K)	>240	593 (100%)	64	77
152	(R&S) cPent		0.14 (K)	123 (Schaum)	593 (100%)	81	78
153	(R&S) cPent						79
154	(R&S) cPent		0.21 (K)	115 (Schaum)	598 (60%) 105 (100%)	82	80

Bsp.-Nr.	R ¹	R ⁵	R _f [*]	F (°C)	Massen- spektrum	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- verbindung
163	(R&S) cPent		0.39 (J)	97 (Schauum)	612 (60%) 57 (100%)	85	83
164	(R&S) cPent		0.48 (K)	>235	676 (20%) 55 (100%)	61	84
165	(dia A) cPent		0.37 (K)	175	C ₆ H ₅ N Anal.		164
166	(dia B) cPent		0.37 (K)	169	676 (100%)		164
167	(R&S)cPent		0.49 (K)	160-69	618 (100%)	31	85

Bsp.-Nr.	R ¹	R ²⁶	R _f *	F (°C)	Massen- spektrum	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangs- verbindung
178	(R&S) cPen	2-CH ₃	0.38 (K)	137	620 (100%)	54	
179	(R&S) cPen	3-CH ₃	0.28 (K)	121 (Schaum)	620 (100%)	36	91
180	(dia A) cPen	3-CH ₃	0.16 (K)	200	C ₆ H ₅ N Anal.		179
181	(dia B) cPen	3-CH ₃	0.17 (K)	166			179
182	(R&S) cPen	4-CH ₃	0.33 (K)	113 (Schaum)	620 (100%)	92	
183	(dia A) cPen	4-CH ₃	0.37 (K)	223	C ₆ H ₅ N Anal.		182
184	(dia B) cPen	4-CH ₃	0.40 (K)	208	C ₆ H ₅ N Anal.		182
185	(R&S) cPen	4-Phenyl	0.49 (K)	180	682 (100%)	47	93
186	(dia A) cPen	4-Phenyl	0.32 (K)	>230	C ₆ H ₅ N Anal.		185
187	(dia B) cPen	4-Phenyl	0.31 (K)	200	C ₆ H ₅ N Anal.		185
188	(R&S) cPen	2-Cl	0.39 (K)	113 (Schaum)	640 (100%)	77	94
189	(dia A) cPen	2-Cl	0.38 (K)	208	C ₆ H ₅ N Anal.		188
190	(dia B) cPen	2-Cl	0.34 (K)	142	C ₆ H ₅ N Anal.		188
191	(R&S) cPen	3-Cl	0.41 (K)	142	640 (100%)	86	95
192	(dia A) cPen	3-Cl	0.35 (K)	200	C ₆ H ₅ N Anal.		191
193	(dia B) cPen	3-Cl	0.35 (K)	183			191
194	(R&S) cPen	4-F	0.42 (K)	151 (Schaum)	624 (100%)	81	96
195	(dia A) cPen	4-F	0.38 (K)	212	C ₆ H ₅ N Anal.		194
196	(dia B) cPen	4-F	0.37 (K)	189	C ₆ H ₅ N Anal.		194
197	(R&S) cPen	2-OCH ₃	0.37 (K)	120 (Schaum)	636 (100%)	61	97

Tabelle 10:



Bsp.-Nr.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁴	R ¹⁵	T	V	R _f *	F (°C)	Massenspektrum	Ausbeute (% d.Th.)	Ausgangsverbindung
211 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	(R) Ph	CH ₂ OH	0	0	0.40	(J)	544 (100%)	67	100	
212 (dia A) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	(R) Ph	CH ₂ OH	0	0	0.40	(J)	110		211	
213 (dia B) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	(R) Ph	CH ₂ OH	0	0	0.35	(J)	121		211	
214 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	(R) Ph	CH ₂ OH	0	0	0.48	(K)	112-14	558 (100%)	83	101
215 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(R) Ph	CH ₂ OH	0	0	0.20	(J)	104	572 (80%)	84	102
216 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cPro	(R) Ph	CH ₂ OH	0	0	0.36	(K)	104 (Schaum)	584 (100%)	87	103
217 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Ph	(R) Ph	CH ₂ OH	0	0	0.31	(K)	115 (Schaum)	620 (100%)	87	104
218 (R&S) cPenl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	(R) Ph	CH ₂ OH	0	0	0.44	(K)	168	634 (90%) 105 (100%)	90 105	105

Beispiel 227

5

10

15

20

Man löst 0.40 g (0.648 mmol) der Verbindung aus Beispiel 167 in 10 ml Methanol und 10 ml Essigsäure. Dazu gibt man eine Spatelspitze Palladium-Kohle (10%ig) und hydriert 4 Stunden unter Normaldruck. Das Gemisch wird über Celite abgesaugt und einrotiert. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 und Wasser aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 gestellt und extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.180 g (44.9%)

R_f = 0.16 (Dichlormethan : Methanol 20:1)

Masse (berechnet) für $C_{37}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4$ = 619.77

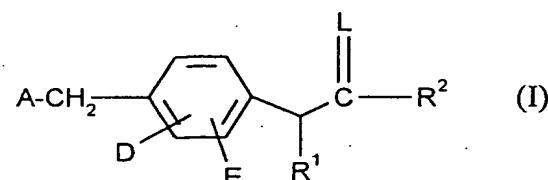
30

Patentansprüche

1. Substituierte Xanthine der allgemeinen Formel

35

40



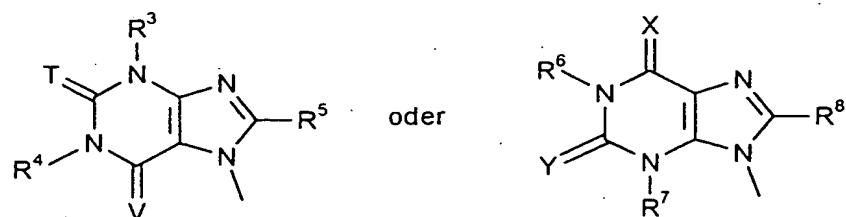
in welcher

45

A

für einen Rest der Formel

50

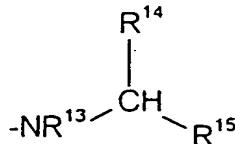


55

steht,
worin

R²

für Mercaptyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel



10

steht,
worin

R¹³

15 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁴

Wasserstoff, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

20 R¹⁵

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

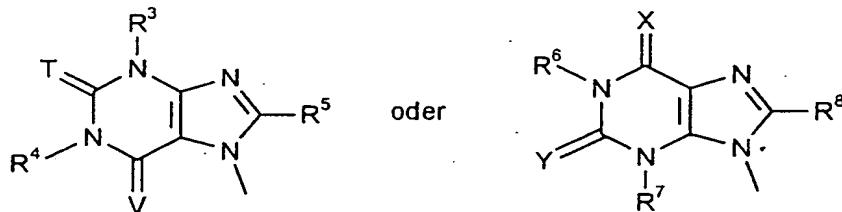
und deren Salze.

25 2. Substituierte Xanthine der Formel nach Anspruch 1, in welcher

A

für einen Rest der Formel

30



35

steht,
worin

40

R³, R⁴, R⁶ und R⁷

gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

45

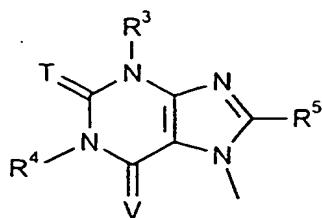
T, V, X und Y

gleich oder verschieden sind und
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten.

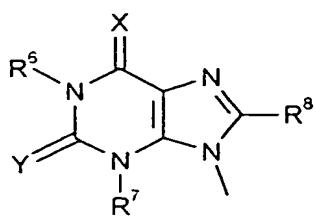
50

R⁵ und R⁸

gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder
Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach



oder

10
steht,
worin

R^3, R^4, R^6 und R^7

15
gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoff-
atomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder
Phenyl substituiert sind.20
T, V, X und Ygleich oder verschieden sind und
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

R^5 und R^8

25
gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,
Cycloheptyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils
bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gegebenenfalls durch Cyclopropyl,
Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl substitu-
iert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzyl,
Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder
Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach
gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy
oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3
Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_a-NR⁹R¹⁰ substitu-
iert sind,
worin30
a

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

40
R⁹ und R¹⁰gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit
jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,45
D und Egleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,50
R¹für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl
oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 5 Koh-
lenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclo-
hexyl, Phenyl, Pyridyl oder Thienyl substituiert sind, oder
für Phenyl, Pyridyl, Furyl oder Thienyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach
gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoff-
atomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² substituiert sind,
worin55
R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁹ und R¹⁰ haben und
mit dieser gleich oder verschieden sind,

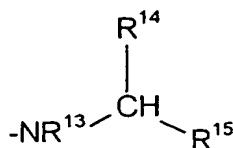
L

für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

EP 0 764 647 A1

worin

- a die Zahl 0 bedeutet,
- 5 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 10 D und E gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,
- 15 R¹ für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Phenyl oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht,
- 20 L für ein Sauerstoffatom steht,
- R² für Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe der Formel



- 25 steht,
worin
- 30 R¹³ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 35 R¹⁴ Phenyl bedeutet,
- 40 R¹⁵ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,
und deren Salze.

- 45 5. Substituierte Xanthine nach Anspruch 1 bis 4 zur therapeutischen Anwendung.
6. Verfahren zur Herstellung von substituierten Xanthinen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst durch Umsetzung von
Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

A-H

(II)

- 55 in welcher
- A die oben angegebene Bedeutung hat,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 11 4577

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl6)
A	GB-A-2 276 383 (MERCK & CO INC) * Seite 148 - Seite 197; Ansprüche * ---	1-10	C07D473/00 C07D473/06 C07D473/08 A61K31/52
A	EP-A-0 363 320 (CIBA-GEIGY AG) * Seite 22 - Seite 33; Ansprüche * -----	1-10	
RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)			
C07D			
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p>			
Recherchesort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	2.Januar 1997	Luyten, H	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderer Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.